



Artículo original

Neuropatía auditiva y cribados neonatales

Trinidad Ramos G; Trinidad Ruiz G

Hospital Universitario de Badajoz. Servicio de ORL

Resumen

En las Recomendaciones de la CODEPEH 2010, se aconseja el descubrimiento de todas las hipoacusias independientemente de su etiología y severidad. La neuropatía auditiva puede pasar desapercibida en los programas basados en el uso de otoemisiones como primer nivel del cribado. Sin embargo son casos muy concretos los que pueden presentar esta patología y ello permite su descubrimiento siempre que se sigan unos criterios adecuados en los programas basados en las otoemisiones, como se viene haciendo en todos ellos. Este trabajo, además de describir esta patología en sus aspectos etiológico, fisiopatológico, clínico, diagnóstico y terapéutico, concreta aquellos antecedentes que hacen sospechar, no solo la neuropatía auditiva, también las lesiones retrococleares que por su propia localización no serían detectadas por las otoemisiones. Son los niños que pasan más de 5 días en UCIP, los que tienen toxoplasmosis, los que han tenido hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión y los que tienen antecedentes familiares de procesos neurológicos, especialmente aquellos con antecedentes de trastornos del Gen Otof, los que necesitan completar el cribado con potenciales evocados auditivos.

Introducción

Las Recomendaciones de la CODEPEH 2010 (1) delimitaron los procedimientos de cribado auditivo a fin de identificar todas las hipoacusias, incluida la neuropatía auditiva (NA).

Indudablemente desde la descripción por parte de Starr y colaboradores en 1996 (2) de la NA se generó una inquietud en los responsables de los programas de cribado ante la posibilidad de que dicha patología pasara desapercibida. Esta inquietud ya existía en los basados en otoemisiones instaurados antes de esa fecha, que consideraban los niños con sospecha de lesión retrocolear como candidatos a exploración con potenciales, independientemente del resultado de las otoemisiones(3). La realización de otoemisiones y potenciales conjuntamente permitiría el descubrimiento de estas alteraciones independientemente de la prueba elegida para el resto de la población, especialmente si ésta se basaba en las otoemisiones que, al ser normales, no alarmarían de la posible patología.

De otra parte la NA tiene unas connotaciones especiales que no encajan precisamente en las exigencias de patologías que deben ser sometidas a cribado universal por su frecuencia y por su posible tratamiento.

Son pocas las enfermedades que cumplen con los criterios clásicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud(4) para ser objeto de cribado neonatal. Clásicamente, los criterios se pueden resumir en 5 puntos: a) la enfermedad da lugar a una morbilidad grave (mental y física) o una mortalidad, si no se diagnostica

en el período neonatal; b) la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal; c) hay un tratamiento efectivo disponible; d) la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta, y e) hay un procedimiento de cribado rápido, fiable y de bajo coste. Estos criterios se revisaron posteriormente(5), y organismos de evaluación de tecnologías sanitarias han realizado numerosos trabajos(6,7,8,9) en los que se valoran otros criterios de inclusión de nuevas enfermedades, como son la reducción de la mortalidad, una supervivencia mayor y mejor, un estado de salud mejor de la población afectada de una determinada enfermedad, etc. Los avances en la tecnología aplicable al diagnóstico y tratamiento de estas raras y graves enfermedades congénitas que afectan a los RN brindan la oportunidad de actuar positivamente, no solo sobre los afectados, sino también sobre sus familias(10). En este sentido, la aplicación al diagnóstico de las nuevas técnicas está llevando a una rápida expansión en el número de condiciones congénitas susceptibles de ser incluidas en los programas de cribado neonatal.

Si la comunidad científica da por válidos cribados neonatales de errores metabólicos distintos de las hiperfenilalaninemias y el hipotiroidismo congénito, no es menos cierto que, siguiendo esos criterios, las lesiones retrococleares como la NA tienen mayor justificación en ser incluidas en un cribado universal.

Disponemos de métodos de cribado, de diagnóstico y de tratamiento, al menos para algunas formas de NA y por ello hemos de tratar de descubrirlas dentro de los Programas de Detección Precoz de Hipoacusias.

Este trabajo tiene el propósito de exponer las circunstancias de los cribados neonatales, diagnóstico y tratamiento, en referencia a la NA.

Definición

La NA es un síndrome que se caracteriza clínicamente por una percepción nula o muy alterada de la palabra y que coincide con una hipoacusia leve o moderada en su comienzo y con otoemisiones presentes y potenciales ausentes o muy alterados.

El término de NA lo introducen en la clínica Starr y colaboradores en 1996² cuando publican diez casos de niños o adultos jóvenes que padecían el síndrome. No obstante, había sido sospechado con anterioridad por Worthington y Peters en 1980^[1] y por Kraus, et al. en 1986^[12].

Pronto aparecieron otros trabajos en la literatura como los publicados en nuestro país por Tapia, et al.^[13] y Morant, et al.^[14], ambos en 2000. Tapia^[15] en 2001 y Labe-lla et al en 2002^[16]

Etiología

La NA es un síndrome y como tal puede estar asociado a diversas entidades clínicas que podemos agrupar en tres grupos:

- **Neuropatía idiopática** que no se acompaña de ninguna otra alteración, tal y como han descrito She-ykoleslami, et al. en 2001(17). Corresponde al 30 % de las neuropatías.
- **Neuropatía adquirida**, 30%:
 - *Hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión.* Cabe señalar que la hiperbilirrubinemia no sólo es un factor de riesgo para una NA sino también de hipoacusia sensorial(18) La hiperbilirrubinemia es el responsable de hasta el 50 % de todos los casos de neuropatía adquirida, según comunicaron Shapiro y Nakamura en 2001(19).
 - *Causas infecciosas* han sido sugeridas en un número pequeño pero no despreciable de casos en la literatura reciente. Procesos infecciosos virales estaban involucrados en el 10% de 67 pacientes que presentaron NA. El sarampión y la meningitis pueden ser asociadas a una NA(20).
 - *Prematuridad*, Recién nacidos de prematuridad extrema presentan un alto riesgo para un número importante de secuelas neurológicas, incluyendo neuropatías visuales y auditivas.
 - *Hipoxia neonatal*, puede afectar las áreas corticales y subcorticales de las vías auditivas así como a la cóclea.
 - *Estados Febriles.* Existen 3 casos publicados en niños que presentaron pérdidas auditivas severas a profundas junto con una pérdida de los PEATs, con persistencia de EOAs, en estado febril(21). Este efecto dependiente de temperatura es similar a los efectos de exacerbación visto en pacientes que presentan esclerosis múltiple cuando la temperatura corporal aumenta, sugiriendo que los

síntomas auditivos son producto de un desorden de desmielinización (con el consecuente bloqueo de la conducción nerviosa) (22).

- Neuropatía genética:

- *Asociadas a procesos sensitivo-motores* como enfermedad de Charcot-Marie-Tooth(23), enfermedad sensitivo motora tipo I que se hereda de forma autosómica recesiva; Ataxia de Friedreich enfermedad autosómica recesiva, el síndrome de Ehlers Danlos, la mayoría se heredan de forma autosómico dominante o la enfermedad de Refsum, heredada como un rasgo autosómico recesivo (24). LópezBigas, et al.(25), en 2001, han dado a conocer la asociación entre la NA y la mutación de la conexina 31 (GJB), que se presenta junto con otras alteraciones tales como la eritroqueratodermia y que produce una hipoacusia leve pudiendo transmitirse tanto recesiva como dominante.
- Dentro de las neuropatías auditivas genéticas que afectan a la *audición como la única manifestación* clínica destacan, la mutación Q829X en el gen OTOF (2p22; DFNB9), que codifica la otoferlina, proteína que se expresa en las células ciliadas internas y las vesículas sinápticas. Estas alteraciones son las responsables de un 3,5% de las hipoacusias prelinguales, de grado profundo bilateral con carácter autosómico recesivo. Otra mutación es en el gen Auna, localizándose en el cromosoma 13q 14-21, y determina anomalías en las células ciliadas internas, dendritas terminales y sus sinapsis, provocando una sordera de tipo autosómica dominante, afectando a varios miembros de una misma familia, cuyas manifestaciones audiológicas son una hipoacusia bilateral de grado leve, con aparición en jóvenes adultos y progresión de la pérdida auditiva hacia grados severos según avanza la edad del paciente.

Prevalencia

Estimaciones generales establecen una prevalencia entre 0,23% y 0,94% en niños con factores de riesgo de pérdida auditiva. Entre los niños que presentan una pérdida auditiva permanente la prevalencia puede alcanzar entre 7% a 11%(26) y en el caso de los recién nacidos que ingresan en la unidad de cuidados intensivos entre 4% y 6%(27). Los porcentajes de aparición entre hombres y mujeres son similares.

Edad de aparición

La edad de aparición de la NA es variable, desde el nacimiento hasta la sexta década de la vida, con una mayor incidencia en la infancia. La etiología que provoca esta enfermedad, tiene una influencia en la edad en que se manifiesta. En los niños con antecedentes de sordera genética por mutación en el gen OTOF, que codifica la proteína otoferlina, la pérdida auditiva es de grado profundo y bilateral desde el nacimiento. En cambio, en otras etiologías relacionadas con las NA, como la

Tabla 1: Prevalencia de NA en niños con pérdida auditiva permanente (28)

Estudio	Pacientes con pérdida auditiva	Pacientes con NA	% Total
Kraus et al 1984	48	7	14,6
Conne-Wesson et al 2000	56	3	5,3
Race et al 1999	109	12	11
Total	213	22	10,3

Tabla 2: Estimación de la prevalencia en niños con factores de riesgo(17) (RN=Recién Nacido)

Estudio	RN con Riesgo	NA	% Total
Race et al 1999	5.199	12	0,23
Stein et al 1996	100	4	4
Psaromalis et al 1997	102	12	11,76
Total	5.401	28	0,51

enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la pérdida auditiva es más tardía. La Ataxia de Friedreich se presenta desde los cinco años aunque existe algún caso desde los 18 meses. Síndrome de Ehlers Danlos generalmente tienen un periodo de vida normal. La enfermedad de Refsum en su forma infantil puede estar presente desde el nacimiento provocando hipoacusia severa, su prevalencia es muy escasa 1 de cada 20.000.000.

En cuanto a la etiología infecciosa es la toxoplasmosis congénita la infección que puede estar en el momento del nacimiento y provocar secuelas entre las cuales está la hipoacusia. Una vez que un organismo tiene anticuerpos contra la toxoplasmosis, queda inmunizado contra la enfermedad. Por ello se recomienda a las mujeres que estén planeando quedarse embarazadas que se hagan con anterioridad una prueba de anticuerpos de toxoplasmosis.

Patogenia

Teniendo en cuenta que la presencia de otoemisiones acústicas descarta la existencia de patología en las células ciliadas externas, la lesión de la neuropatía auditiva puede estar en cualquier sitio de la cóclea posterior a las CCE o bien en la vía nerviosa que según Starr y colaboradores 1996(2) sería:

- Célula ciliada interna
- Sinapsis célula ciliada interna-dendrita
- Ganglio de Corti
- Fibras del VIII par
- Varias de las anteriores

Con respecto a estas posibilidades, existen algunos trabajos que apoyan fundamentalmente la dos y la cuatro. En 2001, Sawada, et al.(29), publican un trabajo experimental en el que demuestran que la hipoxia crónica de grado medio lesiona fundamentalmente las sinapsis

glutamato.

De otra parte Krause et al. se inclinan porque la asincronía del mensaje transmitido a través del nervio auditivo sea la responsable de la falta de discriminación a los sonidos complejos al mismo tiempo que se halla un umbral auditivo para las frecuencias puras relativamente bien conservado. Ello explicaría la discrepancia entre los datos de la audiometría convencional y la nula discriminación verbal, acompañados de unas otoemisiones acústicas normales. El potencial microfónico coclear que, como se sabe, en un 80% está generado también por las células ciliadas externas, también es normal(30).

Teniendo en cuenta la posibilidad de tratamiento también podemos considerar la localización con esta otra división:

- **Neuropatías auditivas tipo I** (proximal), cuando la lesión compromete a las células ganglionares y sus axones. Son lesiones que se acompañan de neuropatía periférica. Los resultados del implante coclear en estos casos son dudosos.
- **Neuropatías auditivas tipo II** (distal), la lesión compromete a las células ciliadas internas y dendritas terminales, como ocurre en las mutaciones por el gen OTOF y AUNA. Estos pacientes responden positivamente al implante coclear.

Clínica

Una NA se caracteriza por los siguientes hallazgos audiológicos:

1. EOAe presentes, basta con la presencia de éstas en una sola oportunidad. Se ha visto que pueden desaparecer en el transcurso del tiempo o con el uso de audífonos (18,25,31). Es importante considerar que

se ha visto la ausencia de EOAs hasta en 30% de los oídos confirmados con una NA. En relación con este último punto no se ha encontrado una significación estadística entre la presencia o ausencia de EOAs y los umbrales conductuales en niños con NA(32).

2. PEATC ausentes o marcadamente anormales junto con la presencia de Microfónicos cocleares. Esta definición debe ser utilizada con cautela debido a que hipoacusias severas pueden presentar estas características(18,25,28,29)
3. Reflejos acústicos (estapediano) ausentes, ipsilaterales y contralaterales(8,25,33).
4. La audiometría tonal liminar, presenta una hipoacusia neurosensorial pura, con curva plana o descendente hacia las frecuencias agudas. La audición es frecuente que se vaya deteriorando progresivamente.
5. La logaudiometría demuestra la grave perturbación de la percepción de la palabra que tienen estos enfermos, que no es concordante con el grado de la hipoacusia. El trastorno de la percepción de la palabra y, por lo tanto, la ausencia de lenguaje (a no ser que la neuropatía auditiva se instaure después de la adquisición de éste), es similar al que se produce en la agnosia oral auditiva, como ha puesto de manifiesto en 2002 Kaga, et al(34).

6. Ausencia de alteraciones en las pruebas de imagen. El problema se plantea en niños en edad prelocutiva. La NA, a esas edades, no se diagnostica a no ser que se busque expresamente. Y esto debe hacerse en todos los niños en los que concurra alguno de los factores de riesgo mencionados antes, así como también en aquellos síndromes que producen neuropatías generalizadas.

Diagnóstico

El diagnóstico de niños mayores y adultos no debe plantear problemas y se basa en:

- Anamnesis
- Exploración ORL
- Exploración audiológica
- Exploración neurológica
- RM craneal
- Estudio genético
- Pruebas electrofisiológicas

En la etapa prelocutiva los PEATC y los estudios genéticos patológicos acompañados de otoemisiones y pruebas de imagen normales son los elementos a considerar en el diagnóstico de NA.

Es importante tener cuidado en el momento de interpretar los resultados de un PEAT en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación, pues debido al efecto de maduración se puede afectar el resultado. Para evitar errores diagnósticos el PEATC debería ser repetido a los 3 meses de edad y luego a los 6-8 meses de edad para evaluar el posible efecto neuromaduracional(35). Debido a que en muchos pacientes los resultados pueden variar en el tiempo, es recomendable hacer un seguimiento de éstos, evaluando cada caso en particular.

Existen otras pruebas complementarias que ayudan a

identificar la presencia de una NA, éstas son:

1. Ausencia de la supresión eferente de las OEA (indica la integridad del sistema auditivo eferente).
2. Discriminación auditiva, no correlacionada con los umbrales audiométricos.
3. La utilización los Microfónicos cocleares (PMIC) y las EOAs en conjunto son elementos objetivos que permiten indicar la funcionalidad de las CC en pacientes con ausencia de PEATC, permitiendo así una mayor precisión en el diagnóstico(36).

Tratamiento

El desarrollo de las habilidades auditivas y comunicacionales pueden estar comprometidas de forma importante en los niños con aparición prelingual de una NA, mayor aún al no existir un perfil pronóstico preestablecido del desarrollo y resultados en el tratamiento. Debido a esto, cada programa de tratamiento debe ser individual y modificado de acuerdo al progreso de cada paciente(35).

En la actualidad aún existe cierto grado de controversia en relación con el tratamiento más adecuado para una NA, principalmente con el uso de algún sistema de amplificación como audífonos, sistema FM o implantes cocleares(37). Existen múltiples estudios donde se ha observado que hasta 50% de los pacientes con NA presentan algún grado de beneficio al usar audífonos, por lo que se sugiere que sistemas de amplificación deberían ser el primer paso en el proceso de (re)habilitación(38). El uso de los audífonos ayudaría al paciente al acceso de los elementos del habla y/o mejorando su sincronización neural, estimulando todas las neuronas disponibles. Así mismo los sistemas FM suponen una opción de bajo riesgo con el potencial beneficio de la mejor relación señal/ruido como ocurre con los niños que tienen trastornos de lectoescritura por trastornos relacionados con patologías del proceso central de la audición. El implante coclear (IC) se consideraría como el paso final en el tratamiento de estos pacientes, dirigido a restaurar el procesamiento comprometido de la información auditiva. En la actualidad existe evidencia sobre la ventaja de la implantación en pacientes con NA(39). Niños con una actividad neural anormal debido a un daño de las CCI con conservación de las CCE no van a beneficiarse con los audífonos convencionales. Es posible que la percepción del habla se encuentre afectada debido a una anormal sintonización coclear. Diferentes estudios señalan la utilidad del implante coclear en este tipo de pacientes, sin embargo los resultados pueden ser diferentes y pueden ir de una mejora importante en la discriminación auditiva, con pruebas de formato abierto, a resultados discretos o simplemente sin resultados(40).

Se sabe que las neuropatías auditivas tipo I tendrán mal resultado mientras que las del tipo II, al tener integra la funcionalidad del nervio, tendrán una respuesta positiva al implante coclear.

Independientemente de la amplificación sonora lo que siempre es necesario es la rehabilitación logopédica.

Neuropatía y cribado auditivo

Las características de la neuropatía auditiva en el periodo neonatal no permiten su descubrimiento sin una búsqueda específica.

Los cribados basados en potenciales automáticos van a detectar posibles neuropatías auditivas neonatales, no así los programas basados en otoemisiones. Sin embargo ambas pruebas son aceptadas actualmente para dichos cribados auditivos tal y como queda reflejado en las Recomendaciones CODEPEH 2010(1). Para evitar que la NA pase desapercibida hay que realizar potenciales a todos los niños en los que exista sospecha de hipoacusia retrococlear, independientemente del resultado de las otoemisiones, lo mismo que hay que realizar otoemisiones a todos los niños que no pasen los potenciales automáticos.

La sospecha de lesión retrococlear viene dada por la etiología de la NA.

- **Neuropatía idiopática 30%:**
 - Los casos descritos corresponden a hipoacusias leves a moderadas detectadas en adultos
- **Factores adquiridos 30%:**
 - Hiperbilirrubinemia 50%
 - Infecciones especialmente la toxoplasmosis
 - Hipoxia isquémica
 - Permanencia superior a 5 días en UCIP
- **Factores genéticos 40%:**
 - Enfermedades neurodegenerativas, generalmente la hipoacusia se presenta en periodos tardíos.
 - Historia familiar especialmente las alteraciones del gen Otof, que se presenta como hipoacusia profunda ya en el periodo neonatal.

Teniendo en cuenta que la neuropatía idiopática parece no estar presente en el nacimiento, como tampoco las enfermedades neurodegenerativas, el cribado neonatal basado en otoemisiones debe descubrir las que sí pueden estarlo, como son:

1. la hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión
2. los niños procedentes de UCIP
3. procesos infecciosos, especialmente la toxoplasmosis y
4. la otoferlina

siendo esta última la que permite un tratamiento precoz, con resultados óptimos del implante coclear, no así la hiperbilirrubinemia que por su evolución determina una actitud expectante y no agresiva ante la posibilidad de normalización de la audición y así mismo los niños procedentes de UCIP cuya evolución, en nuestro medio, es hacia una audición normal, aunque con trastornos en la adquisición del lenguaje.

Estos antecedentes descritos presuponen la posibilidad de una NA y por tanto la necesidad de realización de otoemisiones y potenciales conjuntamente. Como la NA no siempre va a estar presente en el momento del nacimiento, la normalidad de ambas pruebas no exime del seguimiento de estos niños ante la posibilidad de alteraciones tardías, siguiendo los criterios de la CODEPEH, que también han de aplicarse a otros antecedentes de riesgo de sorderas en este caso cocleares o de

transmisión, independientemente del método de cribado utilizado, especialmente en los programas basados en potenciales automáticos que, no olvidemos, exploran las frecuencias agudas exclusivamente y pueden no detectar hipoacusias leves, hipoacusias que afectan a frecuencias graves e hipoacusias de transmisión, con tratamientos contrastados y mucho más frecuentes que la NA.

Bibliografía

- 1 **Trinidad-Ramos G, et al.** Recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) para 2010. Acta Otorrinolaringol Esp. 2009. doi:10.1016/j.oto-2009.09.008
- 2 **Starr A, Picton TW, Sininger Y, Hood LJ, Berlin et1.** Auditory neuropathy. Brain 1996;119:741-3.
- 3 **Trinidad G.** Valoración de los criterios de riesgo de padecer hipoacusias a la vista de un programa de cribado universal http://www.usbadajoz.es/web_descargas/Tesis_German_Trinidad_Ramos.pdf
- 4 **Wilson JMG, Junger G.** Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers 34. Geneva:World Health Organization; 1968.
- 5 **Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, et al.** Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. Health Technology Assessment. 1997;1:1-95.
- 6 **Murray J, Cuckle H, Taylor G, et al.** Screening for cystic fibrosis. Health Technology Assessment. 1999;3:1-104.
- 7 **Davies SC, Cronin E, Gill M, et al.** Screening for sickle cell disease and thalassemia: a systematic review with supplementary research. Health Technology Assessment. 2000;4:1-99.
- 8 **Pandor A, Eastham J, Beverly C, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. Health Technology Assessment. 2004;8:1-121.
- 9 **Centers for Disease Control and Prevention.** Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn programs. MMWR. 2004;53(RR-13).
- 10 **González-Lamuño.** Screening metabólico neonatal expandido Bol Pediatr 2008; 48: 329-331
- 11 **Worthington DW, Peters JF.** Quantifiable hearing and no abrupt paradox or error?. Ear Hear 1980;5:281-5
- 12 **Kraus N, Ozdamar V, Stein L, Redd N.** Absent auditory brain stem response: peripheral hearing loss or brain stem dysfunction? Laryngoscope 1984;94:400-6.
- 13 **Tapia Me, Almenar A, Lirola A, Moro M.** Neuropatía auditiva. An Esp Pediatr 2000;53:399-404.
- 14 **Morant A, Orotos M, García J, Pitarch M1, Marco J.** Neuropatía auditiva en niños. Acta Otorrinolaringol Esp 51:530-4.
- 15 **Tapia Me.** Neuropatía auditiva infantil. Auditio: revista electrónica de Audiología (<http://www.auditio.com/revista/pdf/vol1/1/020101.pdf>) 2001;1:3-5.
- 16 **Labella T, Rio M, Vaamonde P, Porto I, Lozano A.** La neuropatía auditiva ORL-D PS 2002;29(5):216-222
- 17 **Sheykholeslami K, Kaga K, Kaga M.** An isolated and sporadic auditory neuropathy (auditory nerve disease): report of five patients. J Laryngol Otol 2001;115:530-4
- 18 **Cone-Wesson B, Rance G.** Auditory Neuropathy: a brief review.

- Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 8: 421-5.
- 19 **Shapiro SM, Nakamura H.** Bilirubin and the auditory system". J Perinatol 2001;21(sup 1):52-5.
 - 20 **Rance G.** Auditory Neuropathy/Dys-synchrony and it's perceptual consequences. Trends Amplif 2005; 9: 1-43.
 - 21 **Rance G, Cone-Wesson B, Wunderlich J, Dowell R.** Speech Perception And Cortical Event Related Potentials in Children with Auditory Neuropathy. Ear Hear 2002; 23: 239-53.
 - 22 **Starr A, Sininger V, Winter M, Derebery MU, Ota S, Michalewski HU.** Transient deafness due to temperature-sensitive auditory neuropathy. Ear Hear 1998; 19: 169-79.
 - 23 **Kovach MJ, Campbell K, Herman K, Waggoner B, Gelber D, Hughes LF, Kimonis VE.** "Anticipation in a unique family with Charcot-Marie-Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of the literature". Am J Med Genet 2002;108:295-303.
 - 24 **Oysy e, Aslan 1, Basaran B, Baserer N.** The site of the hearing loss in Refsum's disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001;61:129-34.
 - 25 **López-Bigas N, Olive M, Rabionet R, Ben-David O, Martínez-Matos, JA, Bravo O, Banchs 1, Volpini V, Gasparini P, Avraham KB, Ferrer 1, Arbones ML, Estivill X.** Hum Mol Genet 2001;10:947-52.
 - 26 **Núñez-Batalla F, Carro-Fernandez P, Antuña-León ME, Gonzalez-Trelles T.** Incidence of hypoacusia secondary to hyperbilirubinaemia in a universal neonatal auditory screening programme based on otoacoustic emissions and evoked auditory potentials. Acta Otorrinolaringol Esp 2008; 59: 108-1.
 - 27 **McMahon CM, Patuzzi RB, Gibson WP, Sanli H.** Frequency-specific electrocochleography indicates that presynaptic and postsynaptic mechanisms of auditory neuropathy exist. Ear Hear 2008; 29(3): 314-25.
 - 28 **Rance G.** Auditory Neuropathy/Dyssynchrony and it's Perceptual Consequences. Trends Amplif 2005; 9(1): 1-43.
 - 29 **Sawada S, Mori N, Mount RJ, Harrison RV.** Differential vulnerability of inner hair cell systems to chronic mild hypoxia and glutamate ototoxicity: insights into the cause of auditory neuropathy. J Otolaryngol 2001;30: 106-14.
 - 30 **Kraus N, Bradlow AR, Heatham MA, Cunningham J, King ED, Koch DB, Nicol TG, Megee TJ, Stein LK, Writh BA.** Consequences of neural asynchrony: a case of auditory neuropathy. J Assoc Res Otolaryngol 2000; 1:33-45.
 - 31 **Berlin CH, Morlet T, Hood L.** Auditory Neuropathy / Dyssynchrony. Its diagnosis and management. Pediatr Clin N Am 2003; 50: 331-40.
 - 32 **Tluma A.** Electrophysiological Responses in individuals with Auditory Neuropathy. Semin Hear 2002; 183-191.
 - 33 **Berlin CH, Hood L, Morlet T, Wilensky D, ST John P, Montgomery E et al.** Absent or elevated muscle reflex in the presence of normal Otoacoustic Emissions: A universal Finding in 136 cases of auditory neuropathy/Dyssynchrony. J Am Acad Audiol 2005; 16(8): 546-53.
 - 34 **Kaga M, Kon K, Uno A, Horiguchi T, Yoneyama H, Inagaki M.** Auditory perception in auditory neuropathy: clinical similarity with auditory verbal agnosia. Brain Dev 2002;24:197-202.
 - 35 **King AM, Purdy SC, Dillon H, Sharma M, Pearce W.** Australian Hearing Protocols for the Audiological Management of Infants Who Have Auditory Neuropathy. Australian and New Zealand Journal of Audiology 2005; 27: 69-77.
 - 36 **Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Tavoulari E, Ppachalambous G, Korres S.** Auditory neuropathy: Endocochlear lesion or temporal processing impairment? Implications for diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008; 72: 8: 1135-50.
 - 37 **Gallo J, Morales C, Sanchez N, Manrique M, Rodriguez M, Moreno MA Y COLS.** Auditory neuropathy due to the Q829X mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF) in an infant screened for newborn hearing impairment. Acta Otorrinolaringol Esp 2006; 57 (7): 333-5.
 - 38 **Tluma A.** Electrophysiological Responses in individuals with Auditory Neuropathy. Semin Hear 2002; 183-191.
 - 39 **Gibson WP, Graham JM.** Editorial: 'auditory neuropathy' and cochlear implantation – myths and facts. Cochlear Implants Int 2008; 9 (1): 1-7.
 - 40 **Rance G, Barker EJ.** Speech perception in children with auditory neuropathy/dyssynchrony managed with either hearing aids or cochlear implants. Otol Neurotol 2008; 29 (2): 5-6.